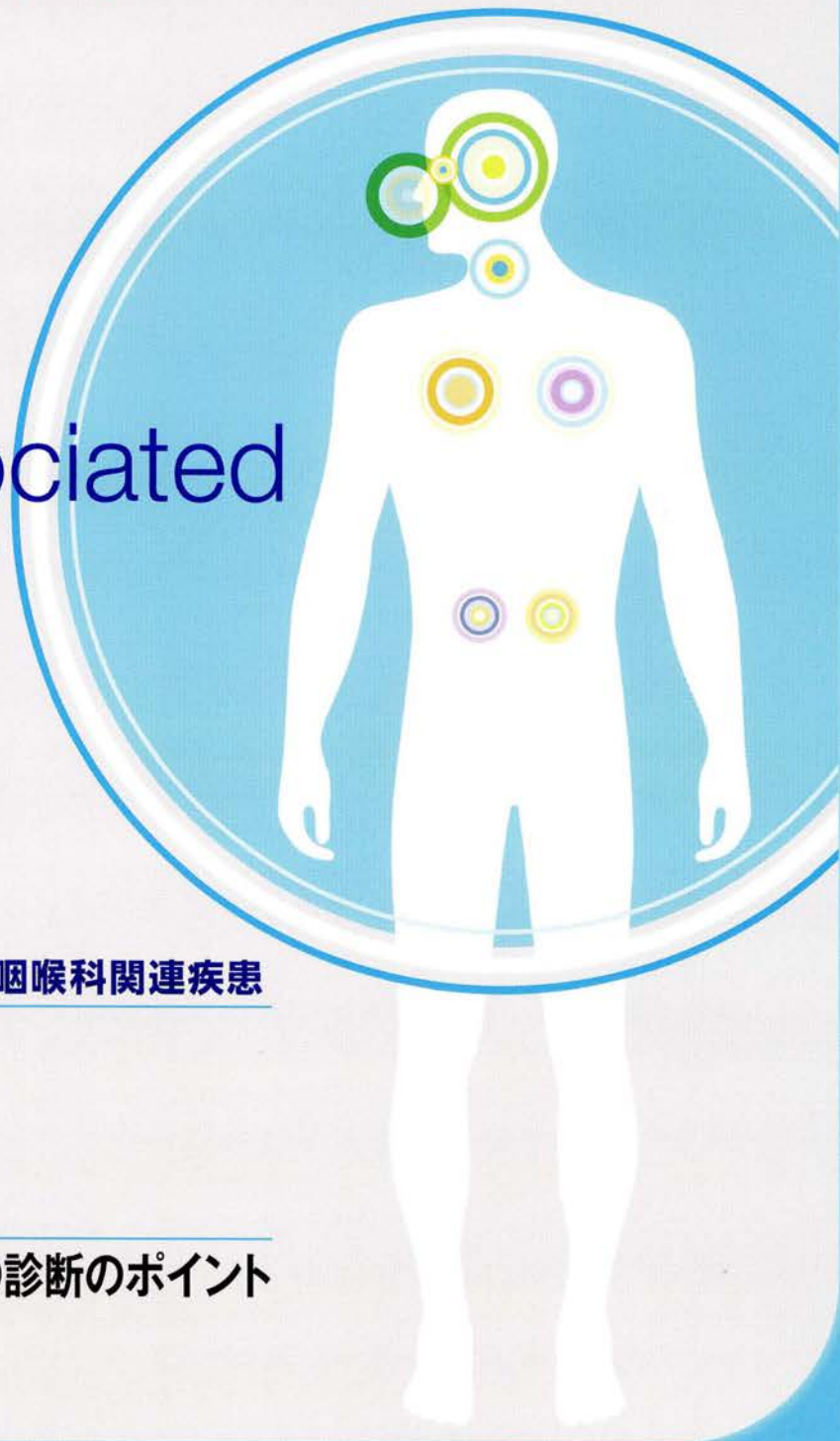


accENTY

express

ACademic and Clinical tips
for ENT physicians

ANCA-associated Vasculitis



他科のエキスパートに聞く 耳鼻咽喉科関連疾患

ANCA関連血管炎

順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院 内科 教授

小林茂人 先生

私はこちら診る

ANCA関連血管炎性中耳炎の診断のポイント

旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授

原渕保明 先生

私はこう診る

ANCA関連血管炎性 中耳炎の診断のポイント



旭川医科大学耳鼻咽喉科・
頭頸部外科 教授

原 洸保明 先生

ANCA関連血管炎性中耳炎は 高齢者に多く、予後も良くない傾向

ANCA関連血管炎は、様々な臓器障害を呈する全身性の小型血管炎で、耳鼻咽喉科領域の障害も多く認められます。実際に、私たちが全国から集積したANCA関連血管炎の1病態である多発血管炎性肉芽腫症(GPA)91例の解析において、初発時の病変として上気道症状(鼻・咽頭)が多く認められ、耳の症状は対象の約5割で認められています(図1)^{1)~5)}。この耳の症状はANCA関連血管炎性中耳炎と呼ばれる難治性の中耳炎によるもので、英語名でOtitis media with ANCA associated vasculitis(OMAAV)と呼ばれます。

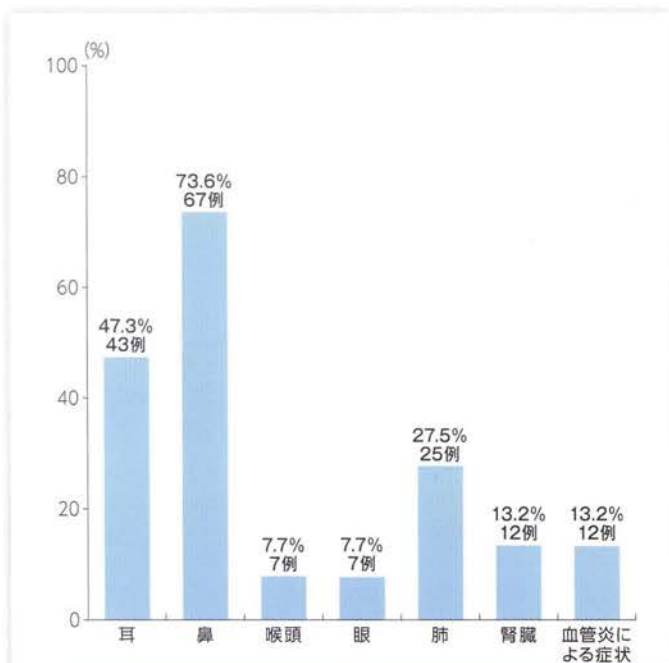


図1 多発血管炎性肉芽腫症における初診時病変臓器^{1)~5)}

昨年、日本耳科学会OMAAVワーキンググループによる全国の耳鼻咽喉科施設を対象としたアンケート調査⁶⁾では、66施設から302例のOMAAV患者が集計され、そのうち女性が216例を占めました。ANCA関連血管炎は自己免疫疾患に位置づけられますが、膠原病やリウマチなどと同様に、OMAAVも女性に多い傾向が示されました。また、年齢の中央値は67歳

(13~89歳)で、この疾患が高齢者に多いことも明らかになりました。さらにこの調査では、患者の約10%が非可逆的な聾に至っていることも明らかになり、現病死4例(クモ膜下出血3例、虚血性腸炎1例)、治療関連死4例(肺炎2例、髄膜炎1例、内臓播種性VZV感染症1例)も報告されました。すなわち、OMAAVの予後が決して良いものではないことも示唆されたのです。そこで、OMAAVを今後の耳鼻咽喉科領域の日常診療において念頭に置くべき重大な疾患と考え、診断と治療の概要について述べさせていただきます。

頑固な頭痛や感音成分の低下は OMAAVを疑う必要がある

全国調査でも示されたように、OMAAVの患者数そのものは決して多いわけではありませんが、コレステリン肉芽腫症、結核性中耳炎、好酸球性中耳炎、悪性外耳道炎(頭蓋底骨髄炎)、悪性腫瘍などと並ぶ難治性中耳炎の原因の1つと考えられるようになりました。一般的な感染性の急性中耳炎であれば1週間程度の抗菌剤投与で治療を得られ、滲出性中耳炎では鼓膜換気チューブの留置で通常は治癒します。しかし、そうした治療でも改善されない難治性中耳炎の場合は、先に挙げた疾患とともにOMAAVも疑う必要があります。

また、経過中の聴力検査における感音成分の急速な低下(骨導閾値の上昇)すなわち感音性難聴または混合性難聴も、OMAAVの臨床像の特徴に挙げられます。加えて、中耳炎では一般的に耳痛の訴えがありますが、OMAAVでは単なる耳痛にとどまらず、消炎鎮痛薬でも軽快しない頑固な頭痛を訴える症例が少なくありません。このような所見を認めれば、OMAAVを疑っていただきたいと思います。

顔面神経麻痺を認めた場合 肥厚性硬膜炎が想定される

進行例では顔面神経麻痺を伴うこともあります。さらに進行すると、肥厚性硬膜炎が発症することがあり、頑固な頭痛も

Profile

1982年 旭川医科大学卒業
1983年 札幌医科大学大学院入学
1990年 札幌医科大学耳鼻咽喉科学講座助手
1991年 ニューヨーク州立大学バッファロー校医学部小児科学講座
~93年 Research instructor
1993年 札幌医科大学耳鼻咽喉科学講座講師
1998年 旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座教授、現在に至る。

その初期症状と考えられます。図2a⁷⁾は頑固な頭痛を訴えたOMA AV患者のガドリニウム造影頭部MRIの冠状断所見ですが、小脳テントに硬膜肥厚(肥厚性硬膜炎)が認められます。また図2bは治療開始5ヵ月後の画像ですが、治療によって硬膜の肥厚が著明に改善していることが確認できます。なお、耳鼻咽喉科領域におけるANCA関連血管炎は、耳に症状を発現する症例と、膿性鼻漏、出血、鞍鼻などの鼻症状を訴える症例に大別できますが、耳の症状を認めず、鼻症状のみの症例では顔面神経麻痺は起きにくく、逆に肺や腎臓に障害を来しやすいことが示唆されています。したがって、耳に症状が限局し、頑固な頭痛を認めるようであれば、頭部MRI検査を行い、肥厚性硬膜炎の有無を確認することが大切です。

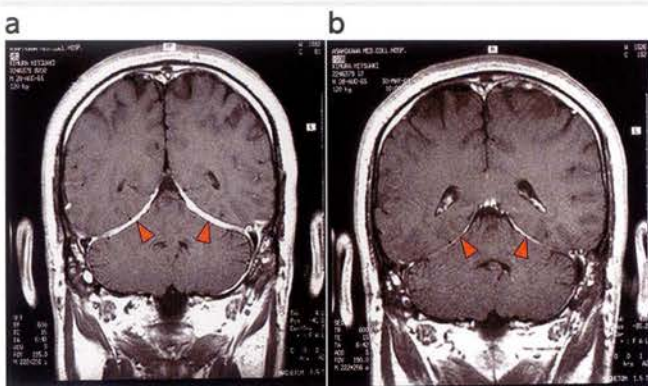


図2 OMA AV患者の頭部MRI所見⁷⁾

疑われる症状が少しでもあれば まずANCAの測定を依頼する

OMA AVが予後の悪い疾患であることを踏まえれば、早期診断、早期治療がきわめて重要になります。できれば、顔面神経麻痺が出現する前に診断することが望まれます。そこで、難治性の中耳炎で感音成分の急速な低下を認めるなど、OMA AVが疑われる症状が少しでもあれば、まずは血液検査でANCAの測定を行っていただきたいと思います。幸い、ANCAの測定は保険適応となっていますので、患者の負担は大きくありません。

ANCA: anti-neutrophil cytoplasmic antibody、抗好中球細胞質抗体
GPA: Granulomatosis with Polyangiitis、旧名: ウェゲナー肉芽腫症
OMA AV: Otitis media with ANCA associated vasculitis

ANCAの測定法には間接蛍光抗体法(IIF)と抗原特異的酵素抗体法(ELISA)の2種類がありますが、日本ではELISA法が汎用されています。ELISA法では、ANCAの対応抗原であるMPOまたはPR3を用いてそれぞれに特異的な抗体を測定します。その際、前者で定量される抗体はMPO-ANCA、後者で定量される抗体はPR3-ANCAと呼ばれます。これまでの研究で、OMA AV症例の5~6割はMPO-ANCA陽性であることが確認されています。一方、耳の症状を認めず、上気道症状が主体のGPAでは、PR3-ANCA陽性例が多いことも示唆されています。

ANCA陰性の症例もあるため 臨床症状も含めて総合的に判断する

しかし、現状のANCAの測定法の感度はまだ十分ではないため、OMA AVを発症していてもANCAは陰性となる症例が一定数存在することも理解しておく必要があります。当科および自治医科大学埼玉医療センター、大分大学の3施設でOMA AVと診断された32例の解析⁸⁾でも、抗菌剤や鼓膜換気チューブの無効、鼓室・乳突洞の貯留液または肉芽、骨導閾値の上昇などはほぼ共通して認められる一方で、血清中のMPO-ANCAおよびPR3-ANCAの陰性例が7例(22%)確認されました。しかも、ANCA陰性例は肥厚性硬膜炎発症例と同様に、聴力予後や生命予後がより悪い傾向にあります。したがってOMA AVを見逃さないためには、ANCA測定は必須ではありますが、そのほかの臨床症状にも目を向け、総合的に判断する必要があります。そうした理由から、2012年の日本耳科学会シンポジウムにおいて、OMA AVの診断基準の必要性が提唱され、その作成を見据えて翌2013年に全国10施設からなるOMA AV全国調査ワーキンググループが発足しました。私はこのワーキンググループの委員長を務めておりますが、グループ内で集積したOMA AV症例90例の臨床像をもとに、2013年に診断基準案(表1)^{8)~10)}を公表しました。今後の日常診療の参考にさせていただければ幸いです。

VZV: varicella zoster virus、水痘帯状疱疹ウイルス
MPO: myeloperoxidase
PR3: proteinase 3

表1 OMAAV診断基準¹⁰⁾

1. 抗菌薬または鼓膜換気チューブが奏効しない中耳炎。
 2. 進行する骨導閾値の上昇。
 3. 血清PR3-ANCAまたは血清MPO-ANCAが陽性。
 4. 生検組織で①または②のいずれかがみられる。
 - ①巨細胞を伴う壊死性肉芽腫性炎
 - ②小・細動脈の壊死性血管炎
 5. 下記の疾患が否定される。
 - ①結核性中耳炎、②コレステリン肉芽腫、③好酸球性中耳炎
 - ④腫瘍性疾患(癌、炎症性線維芽細胞腫など)、⑤真珠腫
 - ⑥悪性外耳道炎、頭蓋底骨髄炎
 - ⑦ANCA関連血管炎以外の自己免疫疾患による中耳炎及び内耳炎
 6. 参考となる所見、合併症または続発症
 - ①耳以外の上気道病変、強膜炎、肺病変、腎病変
 - ②顔面神経麻痺、③肥厚性硬膜炎、④多発性単神経炎
 - ⑤副腎皮質ステロイド(プレドニゾロン換算で0.5-1mg/kg)の投与で症状・所見が改善し、中止すると再燃する。
- 確実例: 1) (1または2)かつ5を満たし、既にANCA関連血管炎と診断されている症例。
2) (1または2)、かつ(3または4)の2項目を満たす。
- 疑い例: (1または2)、かつ5と(6のうち1つ以上)の3項目を満たす。

免疫抑制剤使用に不慣れであれば 膠原病専門医との連携も考慮する

OMAAVは感音成分が落ちてスケールアウトが見られても、残聴が少しでもあれば適切な治療によって治癒を得られる可能性が十分にあります。標準的な寛解導入療法は、プレドニゾロン(PSL)0.5~1.0mg/kg/日およびシクロホスファミド25~50mg/日の併用です。しかし、中等度以上の感音性難聴や顔面神経麻痺を認める症例では、ステロイド大量療法(PSL換算80~100mgで開始し、10日間程度で漸減)をまず選択し、症状がある程度改善したあとに寛解導入を行います。さらに、頭部MRI検査で肥厚性硬膜炎を認めた症例では、ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン1g/日×3日間)施行後に寛解導入を行います。なお、血管炎が蝸牛内にとどまっていれば人工内耳も選択できますが、蝸牛神経の炎症にまで進展している症例では人工内耳の有効性は低く、人工内耳の効果が良くない症例もあることが報告されています。したがって、早期診断による速やかな薬物療法の

開始が強く望まれます。

一方、耳鼻咽喉科領域の実地医家の先生方にとって、ステロイドや免疫抑制剤を用いた治療はややハードルが高いと感じられることもあるかと思えます。そこで、OMAAVの治療では、そうした治療に精通した膠原病やリウマチの専門医との連携も積極的に考慮すべきだと思います。

1人でも多くの患者を 早期治療に結びつけてほしい

繰り返しになりますが、OMAAVの患者数は決して多くありませんが、耳鼻咽喉科診療に携わる医師のだれもが遭遇しうる疾患です。しかも、耳鼻科専門医として防がなければならない非可逆性の聾に陥るリスクを伴い、生命まで脅かされる可能性のある危険な疾患でもあります。冒頭にも示しましたように、OMAAVは高齢者に多い傾向があり、人口の高齢化の進展が確実な我が国においては、今後増加することが予想されます。その一方で、一般臨床におけるOMAAVに対する認知は依然として高くなく、見逃されている症例も少なくないと推察されます。ぜひ、実地医家の先生方にはOMAAVに関する新たな情報や動向にも興味を持っていただき、1人でも多くの患者を早期に診断し、早期治療に結びつけていただきたいと思います。

[文献]

- 1) Harabuchi Y, et al.: Clin Exp Nephrol, 17: 663-666, 2013.
- 2) 原淵保明, 他: 日本臨床, 71: 288-295, 2013.
- 3) 原淵保明, 他: 最新医学, 68: 187-195, 2013.
- 4) 岸部幹: 日本臨床, 71: 309-314, 2013.
- 5) 岸部幹: Otol Jpn, 22: 318, 2012.
- 6) 岸部幹: Otol Jpn, 24: 326, 2014.
- 7) 原淵保明, 他: 耳鼻臨床, 107: 587-598, 2014.
- 8) 原淵保明, 他: Otol Jpn, 23: 279-281, 2013.
- 9) 原淵保明: 日耳鼻会報 117: 1222-1225, 2014.
- 10) 吉田尚弘, 他: Otol Jpn, 24: 53-61, 2014.